



ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR ENDOKRINOLOGIE UND STOFFWECHSEL

**ENDOGRAMM**

Juli 2018/ Nr.1/2018

**Sehr geehrtes ÖGES Mitglied!**

**Die Österreichische Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel wünscht Ihnen einen erholsamen Sommer!**

---

### **Wichtige Sicherheitsinformation zum NovoPen Echo und NovoPen 5**

Es wurde festgestellt, dass die Halterung für die Insulinpatrone bei bestimmten Chargen von NovoPen Echo und NovoPen 5 Insulinpens einreißen oder brechen kann. Die Verwendung eines Pens mit eingerissener/gebrochener Patronenhalterung kann dazu führen, dass eine geringere Insulindosis als beabsichtigt abgegeben wird. Dies kann zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Die Patronenhalterung ist daher vorsorglich auszutauschen, da einige Halterungen bereits beschädigt sein könnten oder bei Weiterverwendung beschädigt werden können. Laut Herstellerangaben sind ca. 20.000 Patientinnen und Patienten in Österreich betroffen.

[Weitere Informationen finden Sie über die Homepage des BASG](#)

---

### **Molekularbiologische Untersuchungen: Das „genetische Alphabet“ in der Endokrinologie**

#### **MONOGENE ADIPOSITAS (Melanocortin-4-Rezeptor-Mangel)**

Steigende Raten von Adipositas bei Kindern wie auch bei Erwachsenen stellen ein weltweites Problem dar, da die Fettleibigkeit nicht nur per se zu einer Reihe von Beschwerden führt, sondern einen wichtigen Risikofaktor für viele Folgeerkrankungen wie z.B. Koronare Herzkrankheit, Hypertonie oder Diabetes mellitus darstellt. Im Wesentlichen hervorgerufen durch eine zu hohe Energieaufnahme bei zu geringem Kalorienverbrauch, ist Adipositas dennoch eine komplexe Erkrankung, die in der Mehrzahl der Fälle als multifaktoriell betrachtet werden kann. Multifaktoriell bedeutet, dass

---

Fettleibigkeit sowohl durch genetische Komponenten als auch durch Umweltbedingungen und Verhaltensweisen (Ernährungs- und Lebensstil) bedingt ist.

Der Anteil der Genetik an der Adipositas wird derzeit auf 40-70% geschätzt, wozu Summeneffekte einer Reihe verschiedener Gene ebenso wie Gen-Umwelt-Effekte (Epigenetik) beitragen. Eine Reihe dieser sogenannten Adipositas-Gene, die unter anderem in die Appetitregulation, Energie-Homeostase, Insulinsekretion- und Wirkung oder in die Adipogenese involviert sind, wurden anhand von GWAS (Genome Wide Association Studies) oder Kandidatengen-Analysen identifiziert und hinsichtlich ihrer Rolle bei der Entstehung bzw. Prädisposition von Adipositas untersucht.

Die Assoziation verschiedener Genvarianten (Leptin, Leptin-Rezeptor, Proconvertase, Pro-Opiomelanocortin und Melanocortin-4-Rezeptor-(MC4R)) mit Fettleibigkeit konnte inzwischen in zahlreichen Studien gezeigt werden. Zudem wurden auch sehr seltene Adipositasformen identifiziert, die auf pathogene Varianten (Mutationen) einzelner Gene zurückzuführen sind.

So stellt eine Defizienz des Melanocortin-4-Rezeptors (MC4R), die durch pathogene Varianten im MC4R-Gen (OMIM 155541) hervorgerufen wird, nicht nur die häufigste bekannte Ursache einer monogenen Adipositas (OMIM 601665) dar, sondern trägt möglicherweise auch zur polygenen/multifaktoriellen Fettleibigkeit bei (1, 2).

## **1. Pathophysiologie und klinische Bedeutung**

Der Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) ist der Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren zuzuordnen und besitzt sieben Transmembrandomänen. Der von Gantz et al. (3) erstmals 1993 klonierte Rezeptor wird primär im Gehirn exprimiert, insbesondere in hypothalamischen Regionen, und ist an der Regulation der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichtes beteiligt (4). Die 5 Melanokortin-Rezeptoren sind nach der Reihenfolge ihrer Charakterisierung nummeriert und unterscheiden sich in ihren Gewebs- und Bindungsspezifitäten, wobei neben MC4R auch der MC3R an der Regulation von Körperfettmasse und Gewicht beteiligt sein soll. Melanokortin-Rezeptoren vermitteln die Effekte der sogenannten Melanokortine, deren Gruppe neben Adrenocorticotropin (ACTH) noch die Melanozyten Stimulierenden Hormone (MSH)  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH und  $\gamma$ -MSH umfasst, die alle aus dem Pro-Protein Proopiomelanocortin (POMC) gebildet werden. Der Name „Melanokortine“ rührt von der Fähigkeit dieser Hormone her, in Melanozyten die Melaninproduktion zu stimulieren, aber auch Kortisolbiosynthese und -ausschüttung in der Nebenniere zu induzieren.

## **2. Symptomatik und klinische Diagnostik**

Beim Menschen ist eine MC4R-Defizienz durch eine euglykämische Hyperinsulinämie in der Kindheit geprägt, während im Erwachsenenalter eine Normalisierung der Insulinspiegel (ohne Diabetesmanifestation) zu beobachten ist (5). Serum-Lipid- und Leptin-Konzentrationen sind meist im Normalbereich ebenso wie die freien Kortisolspiegel im Urin.

---

Während Patienten mit Leptin-, Leptinrezeptor- und Prohormon-Convertase 1 -Mutationen oft auch einen hypogonadotropen Hypogonadismus aufweisen, sind sexuelle Entwicklung und Fertilität in MC4R-defizienten Personen nicht eingeschränkt.

Die MC4R-Defizienz führt zu einer bereits im Kindesalter auftretenden hochgradigen Adipositas mit ausgeprägter Hyperphagie, die jedoch meist nicht so stark ist wie bei Patienten mit Leptin bzw. Leptin-Rezeptor-Defizienz. Obwohl in Zusammenhang mit manchen MC4R-Mutationen von beschleunigtem Längenwachtstum und höheren Körpergrößen oder erhöhter Knochendichte (6) berichtet wurde, beobachtet man in der Mehrzahl der Fälle eine Adipositas ohne weitere phänotypische Auffälligkeiten.

### **3. Genetische Diagnostik**

#### **3.1. Vererbung und Häufigkeit**

Das MC4R-Gen ist auf Chromosom 18q22 lokalisiert (7) und besitzt ein Exon, das für 332 Aminosäuren kodiert. 0,5-5,8% von Kindern mit Adipositas und ca. 2,3% der fettleibigen Erwachsenen weisen MC4R-Varianten auf (8) die einen Funktionsverlust des Rezeptors mit sich bringen. Die bislang detektierten Varianten (9) wurden zumeist beim Scening Morbidadipöser (Studienpopulationen) identifiziert.

Der Erbgang ist kodominant, die Penetranz liegt aber unter 100%, da auch heterozygote Mutationsträger beschrieben sind, die nicht von Fettleibigkeit betroffen waren. Der Begriff Kodominanz beschreibt das Phänomen, dass die zwei genetischen Varianten (Allele) eines Gens gleich stark auf den Phänotyp einwirken. Meist sind bereits heterozygote pathogene Varianten (Mutationen) im MC4R-Gen mit einer vererbten Adipositas assoziiert, es wurden aber auch homozygote bzw. Doppelmutationen in trans (auf den beiden verschiedenen Chromosomen gelegen) beobachtet, die zu einer noch schwereren Ausprägung der Adipositas führten als bei den heterozygoten Trägern.

#### **3.2. Indikationen für eine molekulargenetische MC4R-Diagnostik**

Hauptzweck des genetischen Tests ist die Differentialdiagnose zwischen hereditärer monogener und multifaktorieller Adipositas.

MC4R-Genotypisierung ist indiziert bei Patienten mit

- hochgradiger Adipositas im Kindesalter
- ausgeprägter Hyperphagie
- positiver Familienanamnese

#### **3.3. Genetische Beratung und Implikationen bei erblichem MC4R-Mangel**

Bevor eine humangenetische Analyse durch eine zuständige, einschlägige FachärztIn veranlasst und im Labor durchgeführt werden kann, sind die Patienten entsprechend aufzuklären und zu beraten. Diese humangenetische Beratung muss dokumentiert werden und die PatientInnen haben der

---

Analyse schriftlich zuzustimmen. Das Ergebnis der genetischen Analyse muss in schriftlicher Form mitgeteilt und mit einer genetischen Beratung abgeschlossen werden. Die PatientInnen können die Durchführung der humangenetischen Analyse bzw. die Mitteilung des Ergebnisses zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

#### Nachweis einer MC4R-Mutation

- Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose
- Prüfen, ob Symptomatik und pathogene Varianten (Mutationen) in der Familie kosegregieren (Familienanalyse bei Bedarf)
- Therapie und Beratung zur Lifestyle-Intervention auf genetischen Befund abstimmen

#### Keine MC4R-Mutation nachweisbar

- Es liegt keine hereditäre Adipositas aufgrund eines MC4R-Mangels vor
- Es liegt eine multifaktorielle Adipositas vor
- Der für eine hereditäre Adipositas kausale Gendefekt liegt in einem anderen Gen (z.B. Leptin, Leptin-Rezeptor, POMC) vor
- Die verwendete Analysenmethode detektiert nur bereits bekannte und/oder nicht alle Arten von Mutationen des MC4R-Gens. Es liegen in der PatientInnen-DNA seltene Polymorphismen vor, die dazu führen, dass ein Allel nicht amplifiziert und daher die entsprechende Mutation nicht detektiert werden kann.

### **3.4. Genetischer Befund: Methodik, Inhalt, Interpretation**

Standard Genanalyse ist die Sequenzanalyse des einzigen Exons des MC4R-Gens, wobei es sich bei den detektierten pathogenen Varianten (Mutationen) meist um sogenannte missense (zu einem Aminosäureaustausch führenden) Mutationen oder kleinere Deletionen oder Insertionen handelt.

Das MC4R-Gen enthält lediglich ein einziges für 332 Aminosäuren kodierendes Exon, das nach der Isolierung genomischer DNA aus Vollblut routinemäßig mittels PCR und nachfolgender Sequenzanalyse untersucht wird. Zur Detektion größerer Deletionen, die neben anderen auch das MC4R-Gen (10) betreffen können, kann zusätzlich eine MLPA (Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification - SALSA MLPA probemix P220-B1 Obesity, MRC Holland) durchgeführt werden. Für die Analyse benötigtes Ausgangsmaterial sind 2-5 ml peripheres EDTA- oder Zitratblut (inklusive einer schriftlichen Einverständniserklärung der PatientInnen bzw. deren gesetzlichen Vertretern).

Von einer die Erkrankung verursachenden pathogenen Variante (Mutation) ist dann auszugehen, wenn die Mutation schon früher als mit der Krankheit assoziiert beschrieben worden ist, bzw. wenn eine Kosegregation der Variante mit der Erkrankung (z.B. in der entsprechenden Familie) vorliegt. Kinder eines erkrankten Elternteiles, der auch eine MC4R-Mutation trägt, erben diese mit 50%iger Wahrscheinlichkeit und haben dann ebenfalls ein erhöhtes Risiko, an Fettleibigkeit zu leiden.

---

Inwiefern bestimmte benigne Varianten (Polymorphismen) das Nahrungsverhalten betreffend verschiedener Makronährstoffe bzw. betreffend Diabetesentwicklung oder Gewichtsreduktion bestimmen können, wird in der Literatur kontroversiell diskutiert (11, 12), ebenso, ob zukünftig Therapien zur Verfügung stehen werden, die die MC4R-Signaltransduktion wirkungsvoll beeinflussen können (13).

#### Literatur

1. Tao YX. The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 2010; 31: 506–543
2. Valette M, Bellisle F, Carette C, Poitou C, Dubern B, Paradis G, Hercberg S, Muzard L, Clément K, Czernichow S. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Aug;37(8):1027-35. doi: 10.1038/ijo.2012.169. Epub 2012 Nov 13. Review.
3. Gantz I, Miwa H, Konda Y, Shimoto Y, Tashiro T, Watson S J, DelValle J, Yamada T. Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. *J Biol Chem*. 268: 15174-15179, 1993.
4. Krashes MJ, Lowell BB, Garfield AS. Melanocortin-4 receptor-regulated energy homeostasis. *Nat Neurosci*. 2016 Feb;19(2):206-19.
5. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin-4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348: 1085–1095).
6. Kobayashi H1, Ogawa Y, Shintani M, Ebihara K, Shimodahira M, Iwakura T, Hino M, Ishihara T, Ikekubo K, Kurahachi H, Nakao K. A Novel homozygous missense mutation of melanocortin-4 receptor (MC4R) in a Japanese woman with severe obesity. *Diabetes*. 2002 Jan;51(1):243-6.
7. Magenis R. E., Smith L., Nadeau J. H., Johnson K. R., Mountjoy K. G., Cone R. D. Mapping of the ACTH, MSH, and neural (MC3 and MC4) melanocortin receptors in the mouse and human. *Mammalian Genome* 5: 503-508, 1994).
8. Lubrano-Bertheliet C, Dubern B, Lacorte JM, Picard F, Shapiro A, Zhang S et al. Melanocortin-4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1811–1818).
9. Tan K, Pogozheva ID, Yeo GSH, Hadaschik D, Keogh JM, Haskell-Leuvano C et al. Functional characterization and structural modeling of obesity associated mutations in the melanocortin-4 receptor. *Endocrinology* 2009; 150: 114–125)
10. Turner L1, Gregory A, Twells L, Gregory D, Stavropoulos DJ. Deletion of the MC4R gene in a 9-year-old obese boy. *Child Obes*. 2015 Apr;11(2):219-23. doi: 10.1089/chi.2014.0128. Epub 2015 Mar
11. Koochakpoor G, Daneshpour MS, Mirmiran P, Hosseini SA, Hosseini-Esfahani F, Sedaghatkhiyat B, Azizi F. The effect of interaction between Melanocortin-4 receptor polymorphism and dietary factors on the risk of metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2016 May 14;13:35.
12. Koochakpoor G, Hosseini-Esfahani F, Daneshpour MS, Hosseini SA, Mirmiran P. Effect of interactions of polymorphisms in the Melanocortin-4 receptor gene with dietary factors on the risk of obesity and Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2016 Aug;33(8):1026-34. doi: 10.1111/dme.13052. Epub 2016 Feb 5. Review.
13. Fani L, Bak S, Delhanty P, van Rossum EF, van den Akker EL The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Feb;38(2):163-9. doi: 10.1038/ijo.2013.80. Epub 2013 Jun 18.

**Weitere Informationen über genetische Analysen in Österreich bekommen Sie unter anderem über folgenden Link: [www.oges.at](http://www.oges.at) (Molekulare Endokrinologie)**

**Frau Univ.-Prof. DI Dr. S. Baumgartner-Parzer**

---

## ÖGES – Save the Dates 2018:

\*\*\*\*\*

### 49. Jahrestagung der ÖGIM

20. – 22. September im Salzburg Congress

[mehr Informationen](#)

### 7. Klinische Endokrinologie\_Intensivkurs

08. – 11. November 2018 im Schloss Seggau

[mehr Informationen](#)

### 46. ÖDG Jahrestagung 2018

15. – 17. November 2018 im Salzburg Congress

[mehr Informationen](#)

### Update Gastroenterologie-Stoffwechsel

15. – 17. November 2018 im Congress Innsbruck

[mehr Informationen](#)



**7. KLINISCHER ENDOKRINOLOGIE-INTENSIVKURS**  
8.-10.11.2018  
SCHLOSS SEGGAU



Weitere Termine 2018 & 2019 finden Sie hier: <http://www.oeges.at/termine/>

ao. Univ. Prof. Dr. Michael Krebs  
Redaktion: [endogramm@oeges.at](mailto:endogramm@oeges.at)